

# The impact of a single mild traumatic brain injury on neurocognitive performance

## Citation for published version (APA):

Stapert, S. Z. (2002). *The impact of a single mild traumatic brain injury on neurocognitive performance*. Universiteit Maastricht.

## Document status and date:

Published: 01/01/2002

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## - Chapter 9 -

### Summary

Of all brain injuries the mild traumatic brain injury (TBI) is the most common. Although it is frequently observed in clinical practice, the consequences, neuropathology and symptomatology are still poorly understood. The clinical picture of recovery has been described, but remains subject of debate among experts in this field of research. Mild TBI is in general considered as a benign injury resulting in uneventful recovery. However, a minority of patients (10-15%) complain about chronic postconcussive symptoms (fatigue, concentration and memory weakness, disturbances in mental flexibility, depressive symptoms and anxiety) that suggest that the structure or function of the brain is compromised. This postconcussional syndrome has been extensively studied, but causes of the syndrome and the evolution of symptomatology are still unresolved. It has up till now not received enough consideration in the scientific literature that the majority of mild TBI patients recovers successfully. It is this group of mild TBI patients that might provide some important pieces to the completion of the mild TBI puzzle. In this thesis studies are presented which evaluate the impact of a single mild TBI on neurocognitive performance in a population which is free from significant postconcussive symptomatology. Neurocognitive performance is used as a dependent variable throughout this thesis as performance on sensitive tests is believed to give a good approximation of the functioning or dysfunctioning of the brain in these patients. Effects of mild TBI on neurocognitive performance are studied in the acute, subacute and chronic stage after injury.

Chapter 1 describes the problem of mild TBI. Epidemiology, neuropathology and clinical injury characteristics are reviewed in relation to recovery and symptomatology after a mild TBI. The faces of mild TBI are presented at different stages in the recovery process after injury. The focus of interest is the neurocognitive performance of these patients. The neurocognitive consequences of mild TBI can be explained by a diminution of cognitive capacity. Apart from TBI, cognitive reserve can be threatened by other

factors. It is suggested that advanced age is also associated with reduced cognitive reserve capacity, as a consequence of exposure to factors which compromise cognitive reserve. A relation between mild TBI, immediate cognitive consequences and the cognitive aging process is suggested.

Methodological aspects of mild TBI research are discussed in chapter 2. Studies on consequences of mild TBI appear to be characterized by heterogeneity in the characteristics of the subjects who are included. It is suggested that this is a result of absence of consensus on the definition of mild TBI. Other pitfalls in mild TBI research are the uncertainties surrounding the clinical diagnosis of mild TBI and the lack of knowledge on permanence of brain damage after such an injury. Neuropsychological studies on the cognitive effects of a mild TBI have used a variety of test batteries, that complicate generalization of cognitive effects. Absence of - and selection of different control groups has complicated the interpretation of neurocognitive performance in mild TBI patients. The effects of repeated testing with the same neurocognitive tests, in order to monitor cognitive recovery, can easily be misinterpreted. Practice effects on neurocognitive tests interfere with recovery and are difficult to isolate from clinical recovery in absence of a control group. Longterm effects of a remote mild TBI on cognitive performance are subjected to the methodological drawbacks of retrospective study designs, i.e. selective subject inclusion, subjective injury reports, and opportunity for alternative explanations of observed impairments.

Chapter 3 describes an experimental study on the relation between a single injury variable, presence of cerebral lesions on MRI scans, and neurocognitive performance (verbal memory, attention and processing speed). In this longitudinal study we compared the neurocognitive performance of mild TBI patients with evidence of posttraumatic lesions on MRI scans with the performance of lesion free mild TBI subjects. In the subacute stage after injury all included mild TBI patients were subjected to a 'state of the art' MRI study of the brain. The neurocognitive performance of all subjects was measured within five days, and after two and six months after injury. The MR imaging was repeated at six months after injury. The prevalence of posttraumatic lesions appeared

to be unexpectedly high in over half of the mild TBI subjects. We found, however, no difference in neurocognitive performance between the two mild TBI groups. No new lesions were detected at final follow-up. Comparison of the neurocognitive performance of the mild TBI subjects with a matched healthy control group showed that cognitive performance of the mild TBI subjects was only modestly impaired and did not result in subjective experience of postconcussive symptoms. We concluded that evidence of lesions on MRI scans in the subacute stage after injury has no predictive value for neurocognitive performance up to six months after mild TBI.

Chapter 4 describes a study on the relation between serum protein S-100B and neurocognitive performance (verbal memory, attention and processing speed) in the subacute stage after injury in a mild TBI population. Protein S-100B is released in serum after damage to glial cells, and is considered to be a sensitive marker for brain damage after TBI. Serum samples were collected within six hours after injury and neurocognitive performance was assessed within two weeks after injury. We found no relation between protein S-100B concentrations in serum and neurocognitive performance in the subacute stage after injury. We concluded that S-100B serum concentrations within six hours after injury have no relation with neurocognitive performance. Uncertainty on biodynamics of protein S-100B after release in serum could account for this absence of relation.

The longterm effects of a mild to moderate TBI on neurocognitive performance (verbal memory, attention, coding speed and verbal fluency) are discussed in chapter 5. The effect of a remote TBI on cognitive reserve is studied in a prospective cross-sectional study design. To test the hypothesis that TBI has a permanent effect on neurocognitive performance we used data from the Maastricht Aging Study. We found no effect of a remote TBI on neurocognitive performance in this data set. Interactions with age at neurocognitive assessment of the TBI subjects were also absent. Three year follow-up data were available for those subjects who were older than 50 years. Contrary to the hypothesis, we found no evidence for accelerated cognitive decline in these subjects. We concluded that a remote mild to moderate TBI has no effect on cognitive reserve capacity

reflected by neurocognitive performance. This suggests that a mild to moderate TBI does not interfere with the usual cognitive aging process, at least in the age-period tested.

Chapter 6 presents a study on the effect of age on neurocognitive performance (memory, attention, coding speed and verbal fluency) in the subacute stage after a single mild TBI. Advanced age is believed to be accompanied by a decline in cognitive reserve capacity. We tested the hypothesis that the effect on cognitive reserve capacity of a single mild TBI is dependent on age of the patient. We hypothesized that older mild TBI patients have a cognitive performance which is more clearly compromised than the performance of young mild TBI subjects in the subacute stage after injury. We used a case control design in which mild TBI subjects were matched with healthy controls. We did find a main effect for mild TBI on neurocognitive performance. Interactions between age and mild TBI on neurocognitive performance were absent, however, except for the coding speed performance. However, this interaction was in the other direction than predicted, in that the younger patients were compromised more than the older patients, when compared to their age-matched controls. We concluded that advanced age is no risk factor for more severe neurocognitive impairment after a single mild TBI in the subacute stage after injury.

Chapter 7 describes a follow-up study on the effect of a single mild TBI on neurocognitive performance up to six months after injury. Neurocognitive performance (memory, simple-, complex speed, and processing speed) was assessed at two weeks, three and six months after injury. Mild TBI subjects were individually matched with healthy control subjects. We hypothesized that mild TBI subjects would have an inferior neurocognitive performance compared to their non-damaged counterparts. We found that mild TBI subjects showed an inferior neurocognitive performance on all four cognitive domains at the three test occasions. This suggests that a mild TBI affects cognitive reserve capacity reflected by neurocognitive performance. This neurocognitive performance is not restored within 6 months after injury. Mild TBI subjects did not differ in severity of postconcussive complaints at 6 months after injury compared to the control group.

In chapter 8 the results of the experimental studies are discussed, integrated and recommendations for further research are provided. It is concluded that a single mild TBI has an effect on neurocognitive performance up to six months after injury in absence of subjective postconcussive complaints. Whether this subtle effect is permanent or these cognitive functions will restore after 6 months is uncertain. We found no permanent effect of mild to moderate TBI on cognitive reserve in a large population based study, which suggests that the cognitive reserve capacity is not permanently affected by a remote TBI. Brain reserve capacity reflected by neurocognitive performance is lowered as a function of age. This reserve capacity is however not affected by a TBI sustained at some point in life. The subacute effect of a single mild TBI on neurocognitive performance is not dependent on age of the mild TBI patient, which is commonly believed. This suggests that mild TBI does not interact with age or accentuates the cognitive aging process, at least in the age range up till young-old. It is possible that the subtle effects of a single mild TBI on cognitive performance will disappear in the cognitive changes that accompany the aging process, or that the subject is able to cope with these slight effects in the course of his or her life.

In order to predict which mild TBI patients are at risk for the development of protracted posttraumatic complaints, we studied the relation between two separate biological markers and neurocognitive performance. We found no relation between these single injury variables and neurocognitive performance after mild TBI. Evidence of posttraumatic lesions on MRI scans and serum protein S-100B concentrations did not prove to be of extra diagnostic value to the 'classical' injury variables, i.e. Glasgow Coma Scores, loss of consciousness and duration of posttraumatic amnesia.

In conclusion, the presented studies show that the effects of a single mild TBI on neurocognitive performance are subtle, not permanent, and do not result in significant subjective postconcussional complaints. This suggests that development of postconcussional syndromes is influenced by extra-injury variables, like psychosocial stressors, personality styles and preinjury morbidity. The interaction of mild TBI with other factors that threaten brain reserve capacity should be the object of study in future

research. The interplay of mild TBI with vulnerability factors like the APOE e4 allele and amyloid B deposition has to be studied in relation to cognitive aging processes.

## - Hoofdstuk 10 -


### Samenvatting

Van alle hersenletsels komt het licht traumatisch hersenletsel (hersenschudding) het meest voor. Hoewel het licht traumatisch hersenletsel vaak wordt aangetroffen in de klinische praktijk, worden de gevolgen, neuropathologie en symptomatologie nog steeds slecht begrepen. Het klinisch herstel na een licht traumatisch hersenletsel is dan wel beschreven, maar blijft onderwerp van discussie onder de specialisten in dit vakgebied. Een licht traumatisch hersenletsel wordt in het algemeen gezien als een goedaardig letsel dat resulteert in succesvol herstel. Echter, een minderheid van deze patiënten (10-15%) klaagt over chronisch post-commotionele symptomen (vermoeidheid, concentratie- en geheugenzwakte, verstoorde mentale flexibiliteit, depressieve symptomen en angst) die suggereren dat de structuur of functie van het brein is aangetast. Het post-commotioneel syndroom is uitgebreid bestudeerd, maar de oorzaken van het syndroom en de ontwikkeling van de symptomatologie blijven vragen oproepen. Tot dusver is er in de wetenschappelijke literatuur weinig aandacht geweest voor het feit dat de meerderheid van de patiënten met licht traumatisch hersenletsel restloos lijkt te herstellen. Het is juist deze groep van patiënten met een licht traumatisch hersenletsel die een substantiële bijdrage zou kunnen leveren aan de oplossing van de puzzel die het licht traumatisch hersenletsel vormt. In de gepresenteerde onderzoeken in dit proefschrift wordt de impact van een eenmalig licht traumatisch hersenletsel op de neurocognitive prestatie (vooral metingen van geheugen, aandacht en snelheid) bestuurd in een populatie die vrij is van subjectieve postcommotionele symptomatologie. De neurocognitive prestatie als afhankelijke variabele wordt beschouwd als een sensitieve test die een goede schatting geeft van de (dys)functie van de hersenen van deze patiënten.

Hoofdstuk 1 beschrijft het probleem van het licht traumatisch hersenletsel. Epidemiologie, neuropathologie en de klinische karakteristieken van het letsel worden besproken in relatie tot herstel en symptomatologie na een licht traumatisch hersenletsel. De verschijningsvormen van het licht traumatisch hersenletsel worden besproken in de verschillende stadia van herstel na letsel. De interesse gaat in het bijzonder uit naar de neurocognitive prestatie van deze patiënten. De neurocognitive gevolgen van een licht traumatisch hersenletsel kunnen worden verklaard in termen van een aantasting van de neurocognitive capaciteit. Naast traumatisch hersenletsel wordt de neurocognitive reserve bedreigd door andere factoren. In de literatuur wordt gesuggereerd dat de neurocognitive reservecapaciteit kan worden bedreigd door leeftijd-gerelateerde achteruitgang, als gevolg van blootstelling aan gezondheidsgerelateerde factoren. Een relatie tussen licht traumatisch hersenletsel, directe cognitieve gevolgen en het cognitief verouderingsproces wordt verondersteld.



Methodologische aspecten van onderzoek naar de effecten van licht traumatisch hersenletsel worden besproken in hoofdstuk 2. Wetenschappelijke onderzoeken naar de gevolgen van licht traumatisch hersenletsel worden gekarakteriseerd door heterogeniteit in de eigenschappen van geïnccludeerde patiënten. Er wordt gesuggereerd dat dit het gevolg is van afwezigheid van consensus over de definitie van licht traumatisch hersenletsel. Andere valkuilen in het wetenschappelijk onderzoek naar licht traumatisch hersenletsel zijn de onzekerheden die de klinische diagnose van licht traumatisch hersenletsel omringen en het gebrek aan kennis over de chroniciteit van hersenschade na een dergelijk letsel. Neuropsychologische onderzoeken naar de cognitieve effecten van een licht traumatisch hersenletsel hebben een verscheidenheid aan testbatterijen gebruikt die de generaliseerbaarheid van de cognitieve effecten compliceren. Afwezigheid en selectie van verschillende controlegroepen heeft de interpretatie van de neurocognitieve prestatie van patiënten met licht traumatisch hersenletsel tot dusver bemoeilijkt. De effecten van herhaald testen met dezelfde neurocognitieve testbatterij, met als doel het cognitief herstel te beschrijven, kunnen gemakkelijk verkeerd geïnterpreteerd worden. Oefeneffecten op neurocognitieve testen kunnen interfereren met 'herstel' en zijn moeilijk te isoleren van klinische herstel in afwezigheid van een controlegroep. Conclusies over de lange-termijn-effecten van een licht traumatisch hersenletsel op de cognitieve prestatie worden gekleurd door de tekortkomingen van retrospectieve onderzoeksdesigns, zoals selectieve inclusie van proefpersonen, subjectieve rapportage met betrekking tot de ernst van het letsel en de gelegenheid tot het geven van alternatieve verklaringen voor de geobserveerde stoornissen.

Hoofdstuk 3 beschrijft een experimenteel onderzoek naar de relatie tussen aanwezigheid van cerebrale laesies op hersenscans en neurocognitieve prestatie (verbaal geheugen, aandacht en informatieverwerkingssnelheid). In dit longitudinale onderzoek hebben we de neurocognitieve prestatie van patiënten met een licht traumatisch hersenletsel, waarbij schade aan de hersenen was te zien op een MRI-scan, vergeleken met de prestatie van patiënten zonder aanwijzingen voor deze hersenschade. In het subacute stadium na letsel ondergingen al de geïnccludeerde patiënten een MRI-scan van de hersenen. De neurocognitieve prestatie van deze patiënten werd binnen 5 dagen na letsel gemeten, na 2 maanden en uiteindelijk na 6 maanden vond er follow-up onderzoek plaats. Het MRI-onderzoek werd 6 maanden na letsel herhaald. De aanwezigheid van posttraumatische laesies bij meer dan de helft van deze patiënten bleek onverwacht hoog te zijn. Er werd echter geen verschil gevonden in de neurocognitieve prestatie tussen deze twee groepen licht traumatisch hersenletsel patiënten. Er werden geen nieuwe laesies aangetroffen bij de laatste follow-up. Vergelijking van de neurocognitieve prestatie van de patiëntengroep met een gematchte gezonde controlegroep liet zien dat de cognitieve prestatie van de patiëntengroep slechts licht gestoord was en niet resulteerde in subjectief ervaren cognitieve symptomen. De bevinding  laesies op een MRI-scan in het subacute stadium na licht traumatisch hersenletsel heeft geen voorspellende waarde voor de neurocognitieve prestatie tot 6 maanden na letsel.

Hoofdstuk 4 beschrijft de relatie tussen serum-proteïne S-100B en neurocognitieve prestatie (verbaal geheugen, aandacht en snelheid van informatieverwerking) in het subacute stadium na licht traumatisch hersenletsel. Het proteïne S-100B wordt in het bloed vrijgelaten na schade aan gliacellen. Bloedconcentraties van dit proteïne worden dan ook beschouwd als een sensitieve marker voor hersenschade na traumatisch hersenletsel. Binnen 6 uur na een licht traumatisch hersenletsel werd bloed afgenomen bij patiënten met een licht traumatisch hersenletsel en de neurocognitieve prestatie werd binnen 2 weken na letsel bepaald. Er werd geen relatie gevonden tussen proteïne S-100B-serum-concentraties en neurocognitieve prestatie in het subacute stadium na letsel. Serum-S-100B-concentraties binnen 6 uur na letsel hebben geen relatie met neurocognitieve prestatie. Onduidelijkheid over de verandering van de spiegel van proteïne S-100B na het vrijkomen in de bloedbaan kan de afwezigheid van deze relatie mogelijk verklaren.

De lange-termijn-effecten van een licht tot middelzwaar traumatisch hersenletsel op de neurocognitieve prestatie (verbaal geheugen, aandacht, codeersnelheid en verbale fluency) worden besproken in hoofdstuk 5. Het effect van een ‘oud’ (vele jaren eerder opgelopen) traumatisch hersenletsel op de cognitieve reserve werd bestudeerd in een prospectief cross-sectioneel onderzoeksdesign. Om de hypothese te toetsen dat een traumatisch hersenletsel een permanent effect heeft op de neurocognitieve prestatie werden gegevens gebruikt van de Maastricht Aging Study. Er werd geen effect gevonden van een ‘oud’ hersenletsel op de neurocognitieve prestatie in deze dataset. Interacties met leeftijd van de proefpersonen waren eveneens afwezig. Follow-up-gegevens 3 jaar na baseline-meting waren beschikbaar van proefpersonen met een leeftijd van 50 jaar en ouder. Tegen de verwachting in werd er geen aanwijzing gevonden voor een versnelde cognitieve achteruitgang bij deze groep proefpersonen. Er werd dan ook geconcludeerd dat een ‘oud’ licht tot middelzwaar hersenletsel geen effect heeft op de cognitieve reservecapaciteit.

Hoofdstuk 6 is een onderzoek naar het effect van leeftijd op de neurocognitieve prestatie (geheugen, aandacht, codeersnelheid en verbale fluency) in het subacute stadium na een eenmalig licht traumatisch hersenletsel. Leeftijd wordt in verband gebracht met een achteruitgang in cognitieve reservecapaciteit. De hypothese dat het effect op de cognitieve reservecapaciteit van een licht traumatisch hersenletsel afhankelijk is van de leeftijd van de patiënt werd getoetst. Er werd voorspeld dat ‘oudere’ hersenletsel-patiënten meer inleveren aan cognitieve reserve dan ‘jongere’ patiënten in het subacute stadium na letsel. Er werd gebruik gemaakt van een case-control design waarbij patiënten met een licht traumatisch hersenletsel werden gematched met gezonde controlepersonen. Er werd een hoofdeffect gevonden voor letsel op de neurocognitieve prestatie. Interacties tussen leeftijd en letsel waren afwezig, behalve in het geval van de prestatie op een codeertaak. Deze interactie was echter in tegengestelde richting dan voorspeld. De jongere patiënten hadden relatief meer ingeleverd aan cognitieve prestatie in vergelijking met de oudere patiënten, wanneer ze werden vergeleken met een gezonde gematchte controlegroep. Er

werd geconcludeerd dat gevorderde leeftijd geen risicofactor is voor proportioneel ernstigere neurocognitieve stoornissen na een eenmalig licht traumatisch hersenletsel in het subacute stadium na letsel.

Hoofdstuk 7 beschrijft een follow-up onderzoek naar het effect van een eenmalig licht traumatisch hersenletsel op de neurocognitieve prestatie tot 6 maanden na letsel. Neurocognitieve prestatie (geheugen, eenvoudige-, complexe informatieverwerkingssnelheid en codeersnelheid) werden gemeten op 2 weken, 3 en 6 maanden na letsel. De patiënten werden individueel gematched met gezonde controlepersonen. Er werd voorspeld dat de letselgroep een slechtere neurocognitieve prestatie zou laten zien dan de controlegroep. Deze voorspelling werd bevestigd voor alle 4 de cognitieve domeinen op elk testmoment. Dit suggereert dat een licht traumatisch hersenletsel de cognitieve reservecapaciteit beïnvloedt zoals gemeten door neurocognitieve prestatie. Deze neurocognitieve prestatie herstelt zich niet binnen 6 maanden na letsel. De patiëntengroep verschildte bovendien niet aangaande ervaren postcommotionele klachten vergeleken met de controlegroep.

In hoofdstuk 8 worden de resultaten van de experimentele onderzoeken bediscussieerd, geïntegreerd en worden aanbevelingen gedaan voor verder onderzoek. Er wordt geconcludeerd dat een eenmalig licht traumatisch hersenletsel een effect heeft op de neurocognitieve prestatie tot 6 maanden na letsel in afwezigheid van subjectieve postcommotionele klachten. Of dit subtiele effect permanent is of dat de cognitieve prestaties zullen herstellen na 6 maanden is onzeker. Er werden geen aanwijzingen gevonden voor een permanent effect van een licht tot middelzwaar hersenletsel op de cognitieve reserve in een groot bevolkingsonderzoek, hetgeen suggereert dat de cognitieve reservecapaciteit niet permanent wordt beïnvloed door een 'oud' traumatisch hersenletsel. Hersenreservecapaciteit, zoals gemeten met neurocognitief presteren, neemt af als functie van leeftijd. Deze reservecapaciteit wordt echter niet beïnvloed door een traumatisch hersenletsel op een bepaald moment in het leven opgelopen. Het subacute effect van een licht traumatisch hersenletsel op de neurocognitieve prestatie is niet afhankelijk van de leeftijd van de patiënt. Dit suggereert dat de gevolgen van een licht traumatisch hersenletsel niet beïnvloed worden door leeftijd of interfereren met het cognitief verouderingsproces, hetgeen in het algemeen wordt aangenomen. Het is mogelijk dat de subtiele effecten van een eenmalig licht traumatisch hersenletsel op de cognitieve prestatie 'verdwijnen' in de cognitieve veranderingen die gepaard gaan met het verouderingsproces, of dat de betreffende persoon in staat is om deze kleine cognitieve tekorten tijdens zijn of haar leven te compenseren.

Om te voorspellen welke patiënten een kwetsbaarheid hebben voor het ontwikkelen van langdurige postcommotionele klachten, werd de relatie bestudeerd tussen twee verschillende biologische markers en neurocognitieve prestatie. Er werd geen relatie gevonden tussen deze letsel-variabelen en neurocognitieve prestatie na een licht traumatisch hersenletsel. De bevinding van hersenschade op een MRI scan en serum proteïne S-100B concentraties blijken geen toegevoegde diagnostische waarde te hebben

boven de ‘klassieke’ letselvariabelen, zoals de Glasgow Coma Score, duur van bewusteloosheid of posttraumatische amnesie.

De gepresenteerde onderzoeken laten zien dat een eenmalig licht traumatisch hersenletsel een subtiel en waarschijnlijk tijdelijk effect heeft op de neurocognitieve prestatie en niet resulteert in significante postcommotionele klachten. Dit suggereert dat de ontwikkeling van het post-commotioneel syndroom wordt beïnvloed door variabelen als psychosociale stressoren, persoonlijkheid en premorbide factoren. De interactie van licht traumatisch hersenletsel met andere factoren die de hersenreservecapaciteit bedreigen zal het doel moeten worden van toekomstig onderzoek. Het samenspel van licht traumatisch hersenletsel met kwetsbaarheidsfactoren zoals het APOE-e4-allel en afzettingen van amyloide-B zijn veelbelovend in relatie tot het cognitief verouderingsproces.